U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
National Technical Information Service

PB-258 837-T

Toxicity of Finely Dispersed Metallic Nickel Dust When Inhaled Repeatedly

Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, N C

1961

300034

PB 258 837-T

EPA-TR 487-74

L. N. Selivanova, V. F. Sosova

TOXICITY OF FINELY DISPERSED METALLIC NICKEL DUST WHEN INHALED REPEATEDLY

[Toksichnost' melkodispersnoy pyli metallicheskogo nikelya pri mnogokratnykh ingalyatsiyakh]

Gig. Tr. Prof. Zabol., Vol. 5, No. 6, 1961, pp. 26-29.

Translated for the
ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY
by
Translation Consultants, Ltd., Arlington, Virginia

REPRODUCED BY
NATIONAL TECHNICAL
INFORMATION SERVICE
U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
SPRINGFIELD, VA. 22161

EPA 7874-487

BIBLIOGRAPHIC DATA SHEET	1. Report No. EPATR 487-74	2.	3. Recipient's Accession No.
4. Title and Subtitle Toxicity of finely dispersed metallic nickel dust when inhaled repeatedly			5. Report Date 1961 6.
7. Author(s) L.N. Selivanova, V.F. Sosova			8. Performing Organization Rept. No.
9. Performing Organization Name and Address Translated from the Russian by the EPA			10. Project/Task/Work Unit No. 11. Contract/Grant No.
12. Sponsoring Organization Name and Address EPAISD, TRanslation Services Section, Research Triangle Park, N.C. 27711			13. Type of Report & Period Covered 14.

15. Supplementary Notes

Gigiena Truda Prof. Zabol., 5(6):26-29,1961

16. Abstracts

17. Key Words and Document Analysis. 17a. Descriptors

Toxicity-Metallic dust
nickel
Air pollution
EPAISD

17b. Identifiers/Open-Ended Terms

Respiratory diseases

17c. COSATI Field/Group 06-F 57H

PRICES SUBJECT TO CHANGE

18. Availability Statement	19. Security Class (This Report)	21. No. of Pages
This translation was made from a non-copyrighted text. i.	UNCLASSIFIED	12
	20. Security Class (This Page) UNCLASSIFIED	22. Price 3.50-3.00

L. N. Selivanova, V. F. Sosova (Moscow)

TOXICITY OF FINELY DISPERSED METALLIC NICKEL DUST WHEN INHALED REPEATEDLY

Abstract

The results of clinical, pathomorphological, and immunobiological investigations of 30 rabbits, 10 of which were controls, made to inhale finely dispersed metallic nickel dust, are discussed. Inhalation of low concentrations caused the test animals to develop a picture of chronic toxicosis with affection of the respiratory organs predominant. Loading by autoflora microbes lowered resistance to infection. There was no apparent allergic reaction to a sample of the metallic nickel studied.

Nickel, and nickel compounds, are used widely in metallurgy and in other branches of the national economy. Since it is propagated as an element in nature, it can be detected in the animal organism in an amount no more than a few gammas per 100 grams of normal fresh tissue. The information on distribution of nickel in the organism is contradictory. Some authors, Coujolle and Canal, for example (1939), are of the opinion that the liver is richest in nickel. Vernadskiy (1922) and Bertran (1922) have provided data to show that nickel is retained in the pancreas and hypophysis. A. O. Voynar and A. D. Rusanov (1949) point out that there is a selective concentration of nickel in the substancia nigra of the brain.

Different pictures of toxicosis can develop when poisoning attributable to nickel compounds occurs, and pneumonia and dermatitus are not uncommon.

Tostenberg and Perkins (1951), Taylor et al. (1945), and others, consider the dermatitus to be an allergic reaction to nickel. Tolot et al. (1957), advanced the hypothesis that breathing nickel compounds can also cause an allergic reaction in the respiratiry system.

Our preliminary experiments, in which we administered large doses (100-300 mg) of finely dispersed metallic nickel dust to rabbits intratracheally, resulted in acute poisoning that led to the death of the animals.

The poisoning picture was characterized by a reduction in body weight, leukocytosis, change in the permeability of the skin vessels, disturbances in liver and kidney functions, and change in the electrocardiogram. Microscopic study detected change in the respiratory organs, for the most part. Nickel introduced into the organism can be detected in significant quantities in all organs, but primarily in those containing cells of the reticuloendothelial system, and most especially in the lungs.

The finely dispersed metallic nickel dust that is formed under production conditions was used for the experimental study of the chronic effect of small concentrations of nickel.

The dust particles measured 0.19 μ.

The experiments were conducted on 30 chinchilla rabbits weighing between 2.4 and 3.3 kg. Ten were used as controls, and 20 were given nickel inoculations.

The nickel dust was administered by the inhalation method. The rabbits were required to inhale the dust daily for 10 minutes for 30 days, except holidays.

Special masks were put on the animals and 40 liters of air containing the nickel dust were blown in. Spectroscopic investigation of the respiratory air showed the air to contain nickel in concentrations of from 0.03 to 0.05 mg/liter (based on the quantity of metal deposited on a Petryanov filter).

The observations involving the animals lasted for 3 months. General condition, body weight, and temperature reaction, were taken into consideration. Clinical analyses of blood and urine were made. Electrocardiograms were made (on a 4-UPFD7 machine), and permeability of the skin vessels was determined (using Bogdanova's method, as modified by Ivanitskiy). Allergic reaction to nickel was developed by skin-testing some of the rabbits. The reaction of the organism to infection by autoflora microbes also was studied.

The general condition of the animals remained as usual throughout the experiment, and it was not until the final days of the inoculation that torpidity was noted. Body temperature rose 1 to 2 degrees in the case of some of the rabbits. Increased thirst was noted. There was no significant change in the weight of the animals. So far as the blood was concerned, instability in hemoglobin and in erythrocytes was noted. The color index rose. The mean in erythrocytes was reduced somewhat (particularly by the 8th day). Nevertheless, individual variations in the erythrocyte indices never fell below the low limit of the standard. A steady increase in erythrocytes, and a reduction in the color index, were observed subsequently. Anisocytosis and poikilocytosis were noted in individual animals by the 30th, 50th, and 92nd days of the experiment.

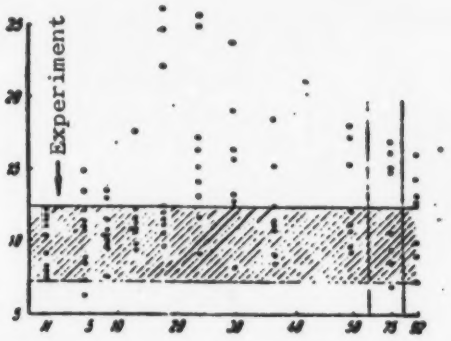

Figure 1. Leukocytes in the peripheral blood. X-axis: experiment day; Y-axis: Leukocytes per 1 ml of blood (in 1,000s)

Leukocytes in the peripheral blood of some of the rabbits increased to between 13,500 and 15,000 per mm^3 by the 4th day (fig. 1), the result of the increase in the number of neutrophils. Later on, by the 18th to 30th days, leukocytes increased to between 18,000 and 26,000 per mm^3 of blood in a number of cases, and the toxic granule of the neutrophils appeared.

Leukocytes decreased when the inoculation was stopped, but return to normal was slow, and complete restoration took 3 months.

Skin vessel permeability increased among the test animals. Resorption of a fluerescent spot in one hour was between 25% and 40% among the healthy, control rabbits. The average was 59% among the test animals by the 6th day, and this increased to 76% by the 11th day, and to 80% by the 16-30th days. It was 100% in some rabbits.

The increase in the permeability of the sanguiferous capillaries evidently is not specific for the effect of nickel dust.

Figure 2. Change in skin vessel permeability. X-axis: experiment day; Y-axis: percent reduction in fluorescent spot in one hour.

There was steady normalization of permeability once the inoculation was stopped (fig. 2).

Nothing significant developed from the electrocardiographic study made at different times.

Sugar, urobilin, showed up in the urine of some of the rabbits beginning on the 8th or 9th day, pointing to upset in the liver function.

Two of the 20 rabbits died, one on the 11th day, the other on the 26th day. Changes in the electrocardiograms of these animals were recorded on the eve of their death. The changes included a small reduction in R wave voltage, and an increase in that of the Q and T waves.

Use in these animals of a functional load in the form of intravenous administration of 5 γ/kg of adrenalin evoked a much sharper reaction (extrasystole) than was the case prior to nickel damage.

The pathomorphological changes among these rabbits, according to A. P. Novikova, can be characterized by general venous stasis, by inflammatory

reaction, in the respiratory organs. Symptoms of productive inflammation, in the form of intumescence of the septi interalveolare, of foci of cornification, were observed in the rabbit that died on the 26th day. Histological examination of the myocardium showed swelling of the fibers of the myocardium, polyemia, and foci of hemorrhages. These changes evidently can be associated with the earlier noted disturbances in the electrocardiograms. The reticuloendothelial cells of the liver and spleen contained tiny granules of an unusual dark-brown pigment (nickel, in all probability). Mild swelling of the epithelia of the contorted tubules in the kidneys was noted.

Determination of the allergic effect was by the administration of sterile suspensions of nickel powder in 0.2 milliliter of a physiologic solution intracutaneously on the 25th day of inhalation. Discernible results were not apparent.

Severe inflammatory and dystropic changes in the lungs, with the participation of autoflora microbes, developed in the rabbits when we used larger doses of nickel dust. Ten test rabbits, and the control rabbits, were infected by autoflora microbes intratracheally 25 days after inhalation of nickel was terminated in order to ascertain the sensitivity to artificial infection. A suspension of microbes in a physiologic solution, 1 milliliter (2 billion) Staphylococcus aureus, or 2 milliliters (4 billion) Bacillus (Escherichia) coli of the M_{17} strain, was sprayed into the lumen of the trachea with a syringe.

It is known that the introduction of autoflora microbes into the lungs of healthy animals will not bring on pneumonia.

Infection of the lungs brought on bronchopneumonia among the rabbits

that had been inoculated by inhaling nickel dust.

Thus, dusting the respiratiry organs with finely dispersed particles of metallic nickel in small concentrations can lead to upsets in the functioning of a number of systems in the organism.

Changes in the respiratory organs were more extensive because the intratracheal infection by autoflora microbes with no additional manipulations of any sort led to the development of bronchopneumonia.

The lack of an allergic reaction to metallic nickel evidently can be explained by the low level of solubility of the nickel in the tissue fluids when the latter enters the respiratory tract, and when it is introduced into the skin.

It is probable that the toxic effect of finely dispersed metallic nickel dust entering the respiratory tract is the result of the effect of the extremely fine particles of nickel absorbed into the surface of the lungs, initially causing local irritation and inflammation. This subsequently can lead to the development of general disorders. Some of the finely dispersed particles enter the blood and lymph and scatter throughout the organism, to settle primarily in organs rich in reticuloendothelial cells, while at the same time upsetting the functioning of these organs. Affection of the lungs is the most severe manifestation of the effect of nickel. The high degree of vessel permeability that developed in our experiments in the course of inhaling high nickel concentrations should by given serious attention.

Conclusions

1. A picture of chronic toxicosis developed upon repeated inhalation inoculation of rabbits with finely dispersed metallic nickel dust (concen-

tration in the air was 0.03 to 0.05 mg/liter).

2. The picture of the affection can be characterized by instability of temperature reaction, variations on the part of the red blood indices, by leukocytosis, by increased skin vessel permeability, and by the appearance of sugar and urobilin in the urine.

3. The animals were slow to return to their original condition after the inoculation was discontinued.

4. Experiments in which staphylococci and colibacilli were introduced into the trachea, causing pneumonia to develop among the test animals and thus indicating a reduction in immunobiological protection, confirm the toxicosis condition.

5. There was no allergic reaction to the test sample of metallic nickel for the conditions under which our experiments were conducted.

Bibliography

Vernadskiy. Citing A. W. Voynar. Biologicheskaya rol' mikroelementov v organizme ahivotnykh i cheloveka [The Biological Role of Trace elements in the Organism of Animal and Man]. Moscow, 1953.

Voynar, A. O., Rusanov, A. K., Biokhimiya, Vol. 14, No. 2, 1949, p. 102.

Rostenberg, A., Perkins, A., J. Allergy, Vol. 22, 1951, p. 466.

Taylor, W. A., et al., Brit. Med. J., Vol. 2, 1945, p. 40.

Tolot, F., Broudeur, P., Neulat G. Arch. Mal. Prof., Vol. 18, 1957, p. 291.

CHANGES IN THE ACTIVITY OF THE BLOOD PLASMA CHOLINESTERASE OCCURRING DURING OPERATION IN WORKERS OF A CRUDE OIL PROCESSING PLANT

S. N. Sinitsin

TR. 487-74

Summary

Investigations revealed the activity of the blood plasma cholinesterase in operators of an oil processing plant to go down towards the end of the working day. The extent to which the activity of the above enzyme declines in this conjunction corresponds in a certain measure to the concentration of the hydrogen sulphide contained in the petroleum gas.

The information obtained by the authors enables it to suggest that the determination of the blood plasma cholinesterase activity may be employed as one of the tests in assessing the effect produced on the organism by the volatile components of a sulfur-rich crude oil.

Toksichnost' Melkodispersnoi Pyli Metallicheskogo Nikelya Pri Mnogokratnykh Ingalyatsiyakh

ТОКСИЧНОСТЬ МЕЛКОДИСПЕРСНОЙ ПЫЛИ МЕТАЛЛИЧЕСКОГО НИКЕЛЯ ПРИ МНОГОКРАТНЫХ ИНГАЛЯЦИЯХ

Л. Н. Селиванова, В. Ф. Сосова (Москва)

(Поступила в редакцию 29/IX 1959 г.)

Никель и его соединения широко используются в металлургии и других областях народного хозяйства. Будучи распространенным в природе элементом, он обнаруживается в животном организме в количестве не более нескольких гамм на 100 г нормальной свежей ткани. Сведения о распределении никеля в организме разноречивы. Некоторые авторы, например Кюжоль и Каналь (Coujolle и Canal, 1939), считают, что наиболее богата никелем печень. По данным Вернадского (1922), Бертран (1922), никель содержится в поджелудочной железе и гипофизе. А. О. Войнар и А. К. Русанов (1949) указывают на избирательную концентрацию никеля в substancia nigra головного мозга.

При отравлении соединениями никеля развивается различная картина токсикоза, нередко возникают пневмонии и дерматиты.

Ростенберг и Перкинс (Rostenberg и Perkins, 1951), Тейлор с соавторами (Taylor, 1945) и др. считают возникновение дерматитов аллергической реакцией на никель. Толот с соавторами (Tolot, 1957) высказывают предположение, что вдыхание соединений никеля может вызвать аллергическую реакцию и в дыхательном аппарате.

В предварительно проведенных нами опытах при интратрахеальном введении больших доз (100—300 мг) мелкодисперсной пыли металлического никеля у кроликов развивалось острое отравление, приводившее к гибели животных.

Картина отравления характеризовалась снижением веса тела, лейкоцитозом, повышением температуры тела, изменением проницаемости кожных сосудов, нарушением функции печени и почек, изменением электрокардиограммы. При микроскопическом исследовании было обнаружено главным образом изменение органов дыхания. Никель, введенный в организм, обнаруживается в значительных количествах во всех органах, главным образом содержащих клетки ретикуло-эндотелиальной системы, но особенно много в легких.

Для экспериментального изучения хронического действия малых концентраций никеля была использована полученная с производства мелкодисперсная пыль металлического никеля. Величина частиц пыли составляла 0,19 μ.

Selivanova, L. N., and V. F. Sosova.

Gig. Tr. Prof. Zabol. 5(6):26-29, 1961.

Опыты проведены на 30 кроликах породы шиншилла весом 2,4—3,3 кг. 10 из 20 животных подвергались затравке никелем, 10 служили контролем.

Пыль никелевая вводилась ингаляционным методом ежедневно по 10 минут в течение 30 дней, исключая выходные дни.

Для этого на голову животного надевали специальную маску, через которую продувалось 40 л воздуха, запыленного никелем. Электроскопические исследования вдыхаемого воздуха показали (по количеству этого металла, осажденного на фильтр Петрянова) наличие в нем никеля в концентрациях 0,03—0,05 мг/л.

Наблюдение за животными продолжалось 3 месяца. Учитывалось общее состояние, вес тела, температурная реакция, проводился клинический анализ крови и мочи, регистрировалась электрокардиограмма (на приборе 4-3 ПФД-7) и определялась проницаемость сосудов кожи (по методу Богдановой в модификации Иванницкого). У части кроликов методом кожных проб выявлялась аллергическая реакция к никелю, изучалась также реакция организма на заражение микробами аутофлоры.

В течение всего опыта общее состояние животных оставалось обычным, лишь в последние дни затравки отмечалась вялость, у некоторых кроликов на 1—2° увеличивалась температура тела, появлялась повышенная жажда. Вес животных существенно не менялся. Со стороны крови отмечалась неустойчивость показателей гемоглобина и количества эритроцитов. Цветной индекс повышался. Среднее количество эритроцитов несколько снижалось (особенно на 8-е сутки). Однако индивидуальные колебания показателей количества эритроцитов при этом не выходили за пределы нижних границ нормы. В дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение количества эритроцитов и снижение цветного показателя. На 30-е, 50-е и 92-е сутки опыта у отдельных животных отмечался анизоцитоз и пойкилоцитоз.

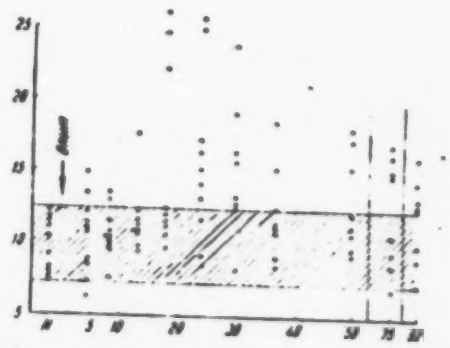

Рис. 1. Количество лейкоцитов в периферической крови.

По оси абсцисс — дни опыта, по оси ординат — количество лейкоцитов в 1 мл крови (в тысячах).

У некоторых кроликов на 4-е сутки увеличивалось число лейкоцитов в периферической крови до 13 500—15 000 в 1 мм³ (рис. 1) за счет увеличения количества нейтрофилов. В дальнейшем, на 18—30-е сутки, лейкоцитоз в ряде случаев усиливался до 18 000—26 000 в 1 мм³ крови, появилась токсическая зернистость нейтрофилов.

После прекращения затравки лейкоцитоз снижался, но нормализация протекала медленно, и полного восстановления не наступало в течение 3 месяцев.

У подопытных животных повышалась проницаемость сосудов кожи. У здоровых контрольных кроликов рассасывание флуоресцеинового натрия в течение часа составляло 25—40%. У подопытных на 6-е сутки оно достигало в среднем 59%, к 11-м суткам увеличивалось до 76%, к 16—30-м суткам — до 80%; у некоторых кроликов оно составляло 100%.

Повышение проницаемости кровеносных капилляров, по-видимому, не является специфичным для действия никелевой пыли.

После прекращения затравки наступала постепенная нормализация проницаемости (рис. 2).

Электрокардиографические исследования, проведенные в разные сроки наблюдения, не выявили существенных особенностей.

У некоторых кроликов, начиная с 8—9-х суток, в моче появлялся сахар, уробилин, что свидетельствовало о нарушении функции печени.

Два кролика из 20 погибли на 11-е и 26-е сутки. У этих животных накануне смерти были зарегистрированы изменения электрокардиограммы, которые характеризовались небольшим снижением вольтажа зубца *R*, увеличением зубца *S* и *T*.

Применение у них функциональной нагрузки в виде внутривенного введения 5 γ/кг адреналина вызывало более выраженную реакцию (экстрасистолию), чем до поражения никелем.

Патоморфологические изменения у этих кроликов, по данным А. П. Новиковой, характеризовались общим венозным застоем, воспалительной реакцией в органах дыхания. У кролика, погибшего на 26-е сутки, обнаружены симптомы продуктивного воспаления в виде утолщения межальвеолярных перегородок, очажков корнификации. При гистологическом исследовании мышцы сердца отмечались набухание волокон миокарда, полнокровие и очажки кровоизлияний. Эти изменения, очевидно, можно связать с обнаруженными ранее нарушениями на электрокардиограмме. Ретикуло-эндотелиальные клетки печени и селезенки содержали мелкие зернышки темно-бурого необычного пигмента (по всей вероятности, никеля). В почках отмечено слабое набухание эпителия извитых канальцев.

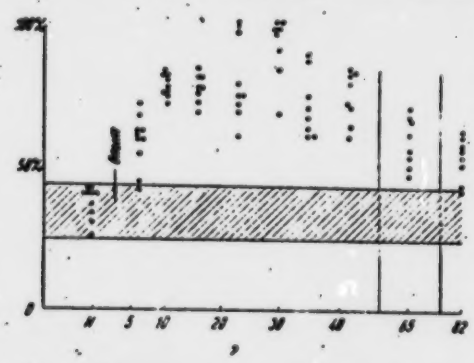

Рис. 2. Изменение проницаемости сосудов кожи. По оси абсцисс — дни опыта; по оси ординат — процент уменьшения флуоресцеинового пятна в течение часа.

Определение аллергического действия производится путем введения внутрикожно стерильных взвесей порошка никеля в объеме 0,2 мл физиологического раствора на 25-й день ингаляции. Отчетливых результатов не было получено.

При использовании больших доз никелевой пыли нами были выявлены у кроликов тяжелые воспалительные и дистрофические изменения в легких с участием микробов аутофлоры. Для выяснения чувствительности к искусственному заражению через 25 дней после окончания ингаляций никеля 10 подопытных кроликов наряду с контрольными были заражены интратрахеально микробами аутофлоры. В просвет трахеи впрыскивали шприцем взвесь микробов в физиологическом растворе — 1 мл (2 млрд.) золотистого стафилококка или 2 мл (4 млрд.) кишечной палочки штамм M_{17}.

Известно, что введение микробов аутофлоры в легкие здоровых животных не приводит к развитию пневмонии.

У кроликов, затравленных ингалационно никелевой пылью, инфицирование легких вызвало развитие бронхопневмоний.

Таким образом, запыление органов дыхания мелкодисперсными частицами металлического никеля в малых концентрациях может привести к нарушению функции ряда систем организма.

Изменения органов дыхания были наиболее значительными, так как внутритрахеальное заражение микробами аутофлоры без каких-либо дополнительных манипуляций привело к развитию бронхопневмоний.

Отсутствие аллергической реакции на металлический никель можно объяснить, по-видимому, малой растворимостью его в тканевых жидкостях при попадании в дыхательные пути и при введении в кожу.

Вероятно, токсическое действие мелкодисперсной пыли металлического никеля, попавшего в дыхательные пути, обусловлено действием крайне малых частиц никеля, которые адсорбируются на поверхности легких, вызывая вначале местное раздражение и воспаление. В дальнейшем это может привести к развитию общих расстройств. Часть мелкодисперсных частиц проникает в кровь и лимфу и разносится по всему организму, откладываясь главным образом в органах, богатых клетками ретикуло-эндотелия, тем самым нарушая функцию этих органов. Поражение легких является наиболее тяжелым проявлением действия никеля. Серьезного внимания заслуживает выявленная в наших опытах высокая проницаемость сосудов при ингаляции больших концентраций никеля.

Выводы

1. При многократной ингаляционной затравке кроликов мелкодисперсной пылью металлического никеля (при концентрации в воздухе 0,03—0,05 мг/л) развивается картина хронического токсикоза.

2. Картина поражения характеризуется неустойчивостью температурной реакции, колебанием со стороны показателей красной крови, лейкоцитозом, повышением проницаемости сосудов кожи, появлением сахара и уробилина в моче.

3. После окончания затравки животных возвращение к исходному состоянию протекает медленно.

4. Состояние токсикоза подтверждают эксперименты с введением в трахею стафилококка и кишечной палочки, которое вызывает у подопытных животных развитие пневмонии, что указывает на снижение иммунобиологической защиты.

5. В условиях наших опытов не выявлена аллергическая реакция на испытуемый образец металлического никеля.

ЛИТЕРАТУРА

Вернадский. Цит. А. О. Войнар. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М., 1953. — Войнар А. О., Русанов А. К. Биохимия, 1949, т. 14, в. 2, стр. 102. — Rostenberg A., Perkins A., J. Allergy, 1951, v. 22, p. 466. — Taylor W. A. et al. Brit. med. J., 1945, v. 2, p. 40. — Tolot F., Broudeur P., Neulat G. Arch. Mal. prof., 1957, v. 18, p. 291.

THE TOXICITY OF FINELY DISPERSED METAL NICKEL DUST FOLLOWING REPEATED INHALATIONS

L. N. Selivanova, V. F. Sosova

Summary

The paper sets forth the results of clinical, pathomorphological and immunobiological investigations of 30 rabbits, which were made to inhale finely dispersed metal nickel dust.

The experiments were illustrative of the fact that, when inhaled in low concentrations, the metal nickel dust causes the laboratory animals to develop a picture of chronic toxicosis with predominant affection of respiratory organs.

It was also found that a loading in the shape of a microbe contaminated autoflora leads to a lowered resistance to infection.

No allergic reaction to a sample of the metal nickel under study could be revealed.